

DOI: 10.13376/j.cbls/2019108

文章编号: 1004-0374(2019)09-0879-07

三阴性乳腺癌免疫治疗的研究进展

张艳¹, 解伟^{2*}, 张世伟², 王凤仙¹, 王进^{2,3*}

(1 上海中医药大学研究生院, 上海 201203; 2 上海健康医学院药学院, 上海 201318; 3 上海中医药大学, 上海 201203)

摘要: 乳腺癌是世界上最常见的一种女性恶性肿瘤, 在中国女性肿瘤发病率中居于首位。三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 由于雌激素受体、孕激素受体及人类上皮细胞生长因子受体 2 均无表达, 并且具有侵袭性高、容易局部复发及远处转移等特点, 是乳腺癌中最棘手的一种类型, 目前临床上缺少有效的治疗方案。免疫治疗作为一种新的临床治疗手段, 对 TNBC 的治疗具有重大的临床意义, 为患者提供新的治疗选择。该文主要从主动治疗中的免疫检查点阻断和被动治疗两个方面对 TNBC 近期的免疫治疗方法作一综述。

关键词: 三阴性乳腺癌; 免疫治疗; 主动治疗; 被动治疗
中图分类号: R737.9 文献标志码: A

Progress in immunotherapy for triple breast cancer

ZHANG Yan¹, XIE Wei^{2*}, ZHANG Shi-Wei², WANG Feng-Xian¹, WANG Jin^{2,3*}

(1 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Graduate School, Shanghai 201203, China; 2 Shanghai University of Medical Health School, Shanghai 201318, China; 3 Shanghai Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Breast cancer is the most common malignant tumor among females in the world. It ranks first in incidence of female cancer in China. Triple negative breast cancer (TNBC) is one of the most difficult malignancy to treat due to several factors, including lack of the expression of estrogen receptor (ER), progesterone hormone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and the characteristics of high invasiveness, recrudescence and metastasis. Immunotherapy, as a new clinical treatment, offers an effective counteragent for patients with TNBC. This article focuses on the recent immunotherapy treatments for TNBC and summarizes immunological checkpoint blockade and passive therapy.

Key words: triple negative breast cancer; immunotherapy; active immunotherapy; passive immunotherapy

在中国, 乳腺癌的发病率和死亡率分别占世界的 12.2% 和 9.6%, 呈快速增长的趋势, 且发病率趋于年轻化, 给广大女性造成严重困扰^[1-2]。在乳腺癌患者病理分型中, 三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 占 15% 左右, 组织学分级多在 III 级以上, 较其他乳腺癌亚型更具有侵袭性^[3]。与普通乳腺癌不同, TNBC 对于现在的人上皮细胞生长因子受体 2 (human epithelial growth factor receptor 2, HER2) 靶向治疗有耐药性, 化疗仍是最有效的方法, 但其长期临床效果并不理想, 预后差, 复发率高^[4]。目前尚没有 FDA 批准治疗 TNBC 的靶向治疗药物。鉴于转移性 TNBC 患者存活 5 年以上的不足 30%^[5],

因此, 迫切需要寻求新的治疗靶点。TNBC 的治疗策略逐渐发展成为乳腺癌研究领域的课题之一^[6]。近年来, 免疫逃逸已被公认为癌症进展的标志^[7], 肿瘤细胞通过先天性免疫抑制以及 T 细胞、B 细胞介导的适应性免疫抑制, 导致局部免疫失调^[8]。时下, 免疫治疗已在肿瘤治疗领域引起广泛关注。由于 TNBC 的雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、HER2 阴性表达,

收稿日期: 2019-04-29; 修回日期: 2019-05-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(81703401)

*通信作者: E-mail: wangj@sumhs.edu.cn (王进);
xiew@sumhs.edu.cn (解伟)

患者不能从内分泌治疗和分子靶向治疗方案中获益^[9]。相对于传统的治疗方案,肿瘤免疫治疗通过激发或调动机体的免疫系统,增强肿瘤微环境的抗肿瘤免疫力,从而达到控制和杀伤肿瘤细胞的目的,同时,能够减少普通手段对患者的毒副作用,加强自身抵抗力,还可以激发产生免疫记忆等,具有较大的优势,有望成为一种新的治疗改进方案^[10],为TNBC的临床治疗提供新思路。

1 三阴性乳腺癌分子分型及治疗现状

1999年,美国国立癌症研究所(NCI)提出了肿瘤分子分型的概念。Perou等^[11]利用基因芯片和组织微阵列等技术发现,不同类型乳腺癌之间基因表达存在较大差异,并在2000年最先提出将乳腺癌分为4个基本亚型:管腔型(luminal subtype)、基底细胞样型(basal-like subtype)、人表皮生长因子受体2过表达型(HER2 over-expression subtype)、正常乳腺样型(normal breast subtype)。2003年,Sorlie等^[12]进一步细分,将管腔型分为A、B型和C型。近年来,分子分型在多种肿瘤中广泛开展和应用,乳腺癌的分子分型对于指导临床治疗和判断预后起到重要的作用。现在应用最多的是根据ER、PR和HER2的检测结果,将乳腺癌分为管腔A型(luminal A)、管腔B型(luminal B)、HER2过表达型和基底细胞样型(basal-like)。TNBC占基底细胞样型乳腺癌的80%~90%^[13]。根据转录组学研究分类,可将TNBC分为6种亚型,分别是基底1型(basal-like 1)、基底2型(basal-like 2)、免疫调节型(immunomodulatory)、间质型(mesenchymal)、间质干细胞型(mesenchymal stem-like)和管腔雄激素受体型(luminal androgen receptor)^[14]。

目前临床治疗TNBC的主要手段包括手术、化疗、新辅助化疗及术中放疗。TNBC对化疗敏感性高,但预后差,容易复发,毒副作用大,治疗效果不明显。通过不同作用机制的靶点,贝伐珠单抗和紫杉醇联用有一定的抗肿瘤疗效,虽毒副反应可耐受^[15],但在临床使用过程中患者的总生存期和无进展生存期并未延长,表明两者联用的效果并不太明显^[16]。鉴于目前临床治疗效果和预后比较差,而免疫调节型的TNBC患者具有相对较好的预后^[17],免疫治疗的探索和研究已迫在眉睫。

2 肿瘤免疫系统

肿瘤细胞与其间质成分相互作用是影响肿瘤发

生发展及治疗效果的重要因素。肿瘤细胞通过产生各种炎症因子,如生长因子、细胞因子和趋化因子等募集炎症细胞到达肿瘤组织,并通过不同的机制改变这些炎症细胞的分化、发育与功能状态,同时激活肿瘤组织中成纤维细胞以重塑肿瘤微环境;肿瘤组织中浸润的各种炎症细胞及活化的成纤维细胞又反过来改变肿瘤细胞的代谢与功能状态,促进肿瘤免疫抑制和免疫逃逸。

机体免疫系统在肿瘤的发生、发展过程中起双重作用:机体可通过先天性和后天性免疫抵抗肿瘤发生;但同时,肿瘤细胞可通过形成特殊免疫抑制微环境等多种机制逃避机体免疫系统的识别和攻击,产生免疫逃逸。肿瘤免疫逃逸机制主要包括肿瘤表面抗原缺失、抑制肿瘤细胞裂解、形成肿瘤免疫抑制性微环境^[18]。肿瘤免疫抑制性微环境主要由肿瘤细胞产生的免疫抑制细胞和免疫抑制性细胞因子构成。其中,免疫抑制细胞主要包括肿瘤相关巨噬细胞、调节性T细胞(Tregs)、骨髓来源的抑制性细胞、肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts cell, CAF)等。巨噬细胞通过PI3K γ 信号通路、SIRP α /CD47和G蛋白偶联受体家族成员Lgr4途径发挥免疫抑制作用。Tregs通过释放IL-10、IL-4及分泌型TGF- β 等抑制性细胞因子抑制肿瘤细胞的增殖和活化;Tregs可通过多种机制抑制T细胞的作用,如下调抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)的功能或竞争APC上的共刺激分子来抑制T细胞发挥作用,分泌抑制性细胞因子来抑制T细胞的活化和增殖等^[19]。CAF是肿瘤微环境中重要的细胞成分,其主要通过分泌抑制性分子,如精氨酸酶、血红素加氧酶、一氧化氮合酶2等来调节免疫应答,进而影响肿瘤细胞生物学行为^[20]。免疫抑制性细胞因子主要包括IL-10、TGF- β 、IL-17、外泌体及PD-1/PD-L1等免疫检查点分子。IL-10通过降低树突细胞(dendritic cell, DC)和巨噬细胞等APC表面的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II类分子和共刺激分子CD80和CD86的表达、介导STAT3的磷酸化、干扰IFN- γ 诱导的单核细胞活化表达等途径抑制APC的功能。TGF- β 是诱导巨噬细胞趋向M2型极化的重要因子,可促进IL-10表达进而减少对肿瘤细胞生长和增殖的抑制^[21]。

Chen等^[22]研究认为,在激活机体内抗肿瘤免疫应答产生肿瘤杀伤效应的过程中,涉及多个环节,每个环节细微精巧,不同环节间又环环相扣,被称

为肿瘤-免疫循环。具体环节如下:①肿瘤细胞凋亡,产生并释放新生抗原;②DC捕获新生抗原,结合到MHC分子上,形成抗原肽-MHC复合物,表达在DC表面,供T细胞受体识别;③启动和激活效应性T细胞;④分化产生的细胞毒性T细胞迁移至肿瘤组织;⑤肿瘤组织T细胞浸润;⑥表达同源抗原肽-MHC的肿瘤细胞被分化产生的细胞毒性T细胞识别、结合;⑦杀伤肿瘤细胞,释放肿瘤相关抗原,继而再回到①。这当中的任意一个环节出现异常均可导致抗肿瘤-免疫循环失效,肿瘤细胞就会出现免疫逃逸。不同肿瘤可以通过不同环节的异常抑制免疫系统对肿瘤细胞进行有效识别和杀伤,从而产生免疫耐受,甚至促进肿瘤的发生、发展。

3 三阴性乳腺癌的免疫治疗

肿瘤免疫治疗就是通过维持肿瘤-免疫循环系统,恢复机体正常的抗肿瘤作用,进而控制与清除肿瘤的一种治疗方法。近几年,肿瘤免疫治疗的好消息不断,目前已在多种肿瘤,如黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌和前列腺癌等实体瘤的治疗中显示出了强大的抗肿瘤活性。肿瘤免疫治疗由于其卓越的疗效和创新性,2013年被*Science*评为年度最重要的科学突破,有望成为肿瘤治疗领域的一场变革^[23]。

细胞免疫是抗肿瘤免疫的重要机制,参与抗肿瘤免疫的细胞主要有T细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、巨噬细胞、DC等。不管是免疫检查点抑制剂和嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR) T细胞治疗,还是传统的细胞因子、多肽类药物,都是直接或间接激活人体T细胞来清除肿瘤细胞。在抗肿瘤过程中T细胞是核心的执行者,T细胞首先被T细胞受体介导的抗原识别信号激活,在众多的共刺激信号和共抑制信号调节下发挥抗肿瘤作用。NK细胞可以通过分泌细胞因子直接发挥抗肿瘤作用或与DC、巨噬细胞和T细胞等免疫细胞共同参与到清除肿瘤细胞的过程。肿瘤免疫逃逸的机制错综复杂,近年来针对特定环节进行干预的免疫疗法迅速发展。在TNBC的治疗中,免疫治疗方式可以分为主动免疫治疗和被动免疫治疗^[24]。

3.1 主动治疗

主动治疗是一种能激发和增强宿主抗肿瘤免疫应答的治疗方法,目的是克服因肿瘤产物造成的免疫抑制状态,增强肿瘤相关抗原的免疫原性,以刺激特异性免疫来攻击肿瘤细胞。这种治疗方法适用于具有免疫应答能力的宿主或者具有免疫原性的肿

瘤,它实质上并不是增强免疫反应,而是把患者本身就有的那种被弱化的反应恢复到常态。

主动治疗主要依赖于疫苗,如肽疫苗、肿瘤树突状细胞疫苗、基因修饰DC肿瘤疫苗等。虽然肿瘤疫苗的种类较多,但应用于临床治疗TNBC的较少,进展较慢。目前,肿瘤免疫治疗较成功的领域及研究热点主要集中在免疫检查点抑制剂。

免疫检查点抑制剂在维持自身免疫耐受性以及避免自身正常组织受免疫系统攻击方面起着至关重要的作用^[25]。肿瘤免疫检查点治疗不断取得令人瞩目的进展,尤其在黑色素瘤、非小细胞肺癌、结肠癌、肾细胞癌等肿瘤的治疗中,在肝癌、内膜癌、乳腺癌中也展示了较为乐观的应用前景^[26]。

3.1.1 PD-1/PD-L1抑制剂

程序性细胞死亡蛋白1(programmed death 1, PD-1)是一种重要的免疫抑制分子,以它为靶点的免疫调节对抗肿瘤、抗感染、抗自身免疫性疾病以及器官移植等均有重要的意义。PD-1可以与B7球蛋白家族配体PD-L1结合,从而限制T细胞活性。研究发现,PD-1不仅存在于激活的B淋巴细胞、T淋巴细胞、NK细胞以及单核细胞等免疫细胞中,且有研究表明PD-1/PD-L1也表达于TNBC细胞^[27]。PD-1/PD-L1是一对免疫共刺激分子,在肿瘤微环境中,T细胞会高度表达PD-1分子,肿瘤细胞会高表达PD-1的配体PD-L1,肿瘤细胞表面的PD-L1与活化T细胞表面的PD-1结合后会导致PD-1通路的持续激活,T细胞的功能受到抑制无法执行杀死肿瘤细胞的任务,形成免疫抑制,诱导肿瘤细胞实现免疫逃逸^[28]。Mittendorf等^[29]发现,PD-1/PD-L1在TNBC中的表达高于其他类型的乳腺癌,且表达水平与TNBC的恶性程度呈正相关,PD-1/PD-L1可作为TNBC的潜在治疗靶点。PD-1/PD-L1抑制剂可以阻断PD-1与PD-L1的结合,加强T细胞对肿瘤细胞的识别,恢复抗肿瘤的作用(图1)。Loi等^[30]利用乳腺癌小鼠模型发现,MEK抑制剂能加强体内外TNBC细胞表面的MHC和PD-L1的表达,联合应用MEK和PD-L1/PD-1抑制剂能显著增强TNBC小鼠的抗肿瘤免疫反应。就蛋白质表达水平而言,PD-L1的表达在TNBC中高于其他乳腺癌的患者,且表达水平和肿瘤浸润CD8⁺T细胞的数量相关,所以,对于TNBC的患者来说,PD-L1抑制剂的治疗效果会比较好。在临床研究过程中,采用PD-1抑制剂Pembrolizumab治疗转移性TNBC可使患者的6个月无进展生存率达23.3%。

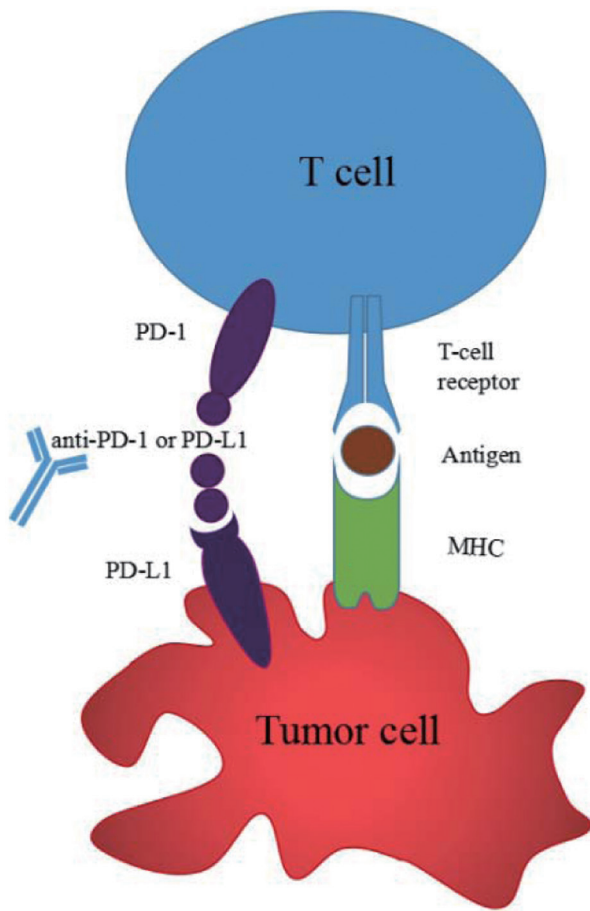


图1 PD-1/PD-L1抑制剂的作用机制

在另一项 II 期临床研究中, Pembrolizumab 作为 PD-L1 阳性转移性 TNBC 一线疗法, 展示出显著疗效 (表 1) 以及较好的耐受性。

在局部治疗转移性 TNBC 的临床研究中, 接受 Atezolizumab 治疗的 21 例具有转移性 TNBC 且 PD-L1 阳性的患者反应良好^[31-32]。在此基础上, 一项新研究联合应用 Atezolizumab 与 Nab-paclitaxel 治疗未经治疗的转移性或不可切除的局部晚期 TNBC 患者, 结果显示能显著延长患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和 PD-L1 阳性患者的总生存期^[33]。

Ipatasertib 是一种靶向 PI3K/AKT 信号通路的口服特异性抑制剂, 能够与 AKT 的三种亚型相结合, PI3K/AKT 信号通路被认为可能是肿瘤细胞对免疫检查点抑制剂产生抗性的机制之一, 因此, 抑制 PI3K/AKT 信号通路可能逆转肿瘤细胞对免疫疗法的抗性。在 Atezolizumab 与 Ipatasertib 和化疗相结合作为一线治疗 TNBC 的 Ib 期临床试验中, 在不考虑患者 PD-L1 表达水平和 PIK3CA/AKT1/PTEN 基因突变的情况下, 整体反应率 (overall response rate, ORR) 达到 73%, 上述两种药物和化疗药物联合应用有望创下 TNBC 一线疗效新高^[34]。

3.1.2 CD28/CTLA-4抑制剂

细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 是一种白细胞分化抗原, 也是 T 细胞上的一种跨膜受体, 与 CD28 共同享有 B7 分子配体, CTLA-4 与 B7 分子结合后抑制 T 细胞活性, 参与免疫反应的负调节^[35]。CTLA-4 抗体通过阻断肿瘤微环境 (tumor microenvironment) 和 AKT 磷酸化途径中的 Foxp³⁺ Treg 细胞, 诱导抗肿瘤免疫, 从而使 T 细胞有效扩增, 增强抗肿瘤作用 (图 2)^[36]。Karn 等^[37] 在研究黑色素瘤抗原家族时发现, CTLA-4 抑制剂能够使具有黑色素瘤相关抗原 A (melanoma associated antigen A, MAGE-A) 表达的 TNBC 患者在治疗中获得更大的免疫反应。Ipilimumab 是第一个人源抗 CTLA-4 抗体, 被 FDA 批准用于晚期黑色素瘤的治疗。McArthur 等^[38] 研究了 Ipilimumab 介导的免疫调节在乳腺癌中的安全性和耐受性, 他们发现术前肿瘤冷冻消融术联合 Ipilimumab 治疗组表现出诱导和协同性抗肿瘤作用。

3.1.3 溶瘤病毒联合免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂是近年来非常热的治疗策略, 但既往临床试验证实单纯免疫治疗对 TNBC 的整体作用有限。Bourgeois-Daigneault 等^[39] 发表了一项溶瘤病毒联合免疫检查点抑制剂疗法的重磅研

表1 不同靶点抑制剂的作用效果评价

靶点	靶点抑制剂	试验结果
PD-1	Pembrolizumab	ORR达23%, CR患者占4%, PR患者占19%, SD患者占17%, PFS为2.1个月, 中位反应时间为8.4个月
PD-L1	Atezolizumab Atezolizumab+Nab-paclitaxel	ORR达19%, 客观缓解率24%, 29%的患者PFS为24周或者更长 ORR为39.4%, 中位数PFS和总生存期分别为5.5和14.7个月
CTLA-4	Ipilimumab	增加I型抗肿瘤免疫应答、肿瘤内效应T细胞/调节性T细胞的比例及外周激活的T细胞数量

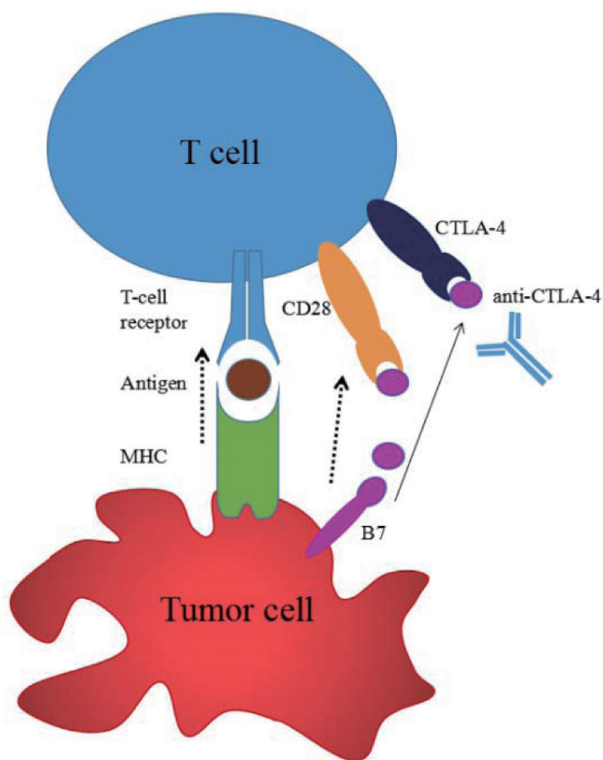


图2 CTLA-4抑制剂的作用机制

究, 研究中选择的溶瘤病毒是对小鼠肿瘤模型有效的 Maraba 病毒, 他们发现感染 Maraba 病毒与没有感染病毒的相比, 被感染的细胞通过提升培养基趋化因子的活性能够比未感染的细胞更有效地聚集免疫细胞, 且发现趋化因子 CCL2、CCL5、CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 之间不同的趋化作用。为了确定病毒溶瘤介导的抗肿瘤免疫可以预防复发, 研究者用 Maraba 病毒治疗原发性肿瘤并手术切除后, 将继发性肿瘤植入脂肪垫中, 采用此方法造模后再用免疫检查点抑制剂治疗, 60%~90% 的动物模型可以达到完全缓解, 治疗效果良好。2017 年, 在美国癌症研究协会 (AACR) 年会上公布了一项 IND213 研究, 显示免疫肿瘤病毒药剂 REOLYSIN 可显著改善 P53 突变的乳腺癌患者的总体生存率 ($P = 0.03$), 表明溶瘤病毒联合免疫检查点抑制剂疗法为 TNBC 治疗带来新希望, 将来可能成为肿瘤治疗的有效手段。

3.2 被动治疗

被动免疫治疗是指给机体输入外源的免疫效应物质, 使这些免疫效应物质在机体内发挥作用从而达到抗肿瘤的作用。被动治疗主要有两大类: CAR-T 细胞治疗和过继免疫治疗 (adoptive immunotherapy)。

3.2.1 CAR-T 治疗

通过基因工程技术在 T 细胞内嵌入一个能识别肿瘤细胞且激活 T 细胞杀死肿瘤细胞的抗体, T 细

胞就会转变为 CAR-T 细胞, 此时, CAR-T 细胞发挥杀死肿瘤细胞的作用。Song 等^[40] 构建 FRa 特异性嵌合抗原受体, 并且把编码此受体的基因插入到 T 淋巴细胞, T 淋巴细胞就会高表达这种嵌合抗原受体。在体外将这种 T 细胞扩增后再输入体内, 研究发现, 表达 FRa 特异性嵌合抗原受体的 T 细胞在体内能够特异性杀伤 TNBC 细胞。Han 等^[41] 使用嵌合抗原受体 (CAR) 方法靶向 TNBC 上表达的 NKG2DLs。慢病毒载体表达人 NKG2D 的细胞外结构域, 该结构域与多种 NKG2DLs 结合, 并与 T 细胞受体 CD3 ζ 单独或与 CD27 或 4-1BB (CD137) 共刺激结构域融合, 实验结果证明, CD27 或 4-1BB 联合刺激, 富集的 NKG2D CAR 重新定向 T 细胞介导对 TNBC 的抗肿瘤活性, 这将成为一种很有前景的针对 TNBC 的免疫治疗方法。

3.2.2 过继性免疫疗法

肿瘤对患者的免疫系统具有抑制作用, 限制了患者本身免疫功能的诱导和激活。过继性免疫疗法是把具有特异免疫力的淋巴细胞或致敏淋巴细胞的产物, 如转移因子和免疫核糖核酸等输给肿瘤患者。通过输入这些产物使肿瘤患者的抗肿瘤免疫力增强, 从而达到抗肿瘤的目的。这种治疗方法需要把患者的免疫细胞扩增和激活, 然后再将扩增后的免疫细胞输入患者体内, 从而增强患者的免疫功能, 达到杀伤肿瘤细胞的目的。对于肿瘤患者来说, 一个肿瘤细胞的消灭需要上百个淋巴细胞才能见效。鉴于此问题, 近来最常用的方法就是把肿瘤患者外周血中的淋巴细胞或手术切除下来的肿瘤内的淋巴细胞分离出来, 加入淋巴因子白细胞介素 2 (IL-2) 共同在体外进行培养, 两者共同作用可以刺激淋巴细胞的增殖和杀灭肿瘤细胞。过继性免疫治疗的效应细胞包括 CD8⁺ T 细胞、NK 细胞和巨噬细胞等, 目前常用的效应细胞是 CD8⁺ T 细胞^[42]。携有针对黑色素 MAGE-C2 (MC2) 表位的 TCR 序列 CD8⁺ T 细胞能有效杀伤黑色素瘤细胞。Kunert 等^[43] 将这一效应延用至 TNBC 免疫治疗研究, 先用氮胞苷和丙戊酸预处理 TNBC 细胞, 使其 MC2 表位表达上调, 再将 CD8⁺ T 细胞作用于 TNBC 细胞, 结果发现其中一种 CD8⁺ T 细胞的 TCR 序列能特异性靶向识别 TNBC 细胞的 MC2 表位, 从而有效杀伤肿瘤细胞而不损伤正常的组织细胞。

4 三阴性乳腺癌免疫治疗的展望

免疫治疗法因其创新性和优异的疗效受到广泛

的关注, 相对于其他治疗方法, 安全性比较高, 并能明显改善疾病症状, 大大提高患者的生活质量。不管是手术、化疗还是放疗, 在杀死癌细胞的同时都极大伤害患者身体, 降低免疫抵抗力。每个患者的肿瘤细胞都不一样, 所以, 绝大多数抗癌药, 尤其是新一代的靶向药物, 都只对一小部分患者有效; 肿瘤细胞进化快, 耐药性很容易出现, 导致癌症复发率高。免疫治疗虽然可避免这些传统疗法的劣势, 但也带来了新的安全性挑战: 尽管许多患者在 CAR-T 治疗后将获得完全反应, 但该治疗的广泛适用性受到严重细胞因子释放综合征和神经毒性的阻碍^[44]; PD-1/PD-L1 单抗常见的不良反应有胃肠道反应、皮肤病变等, 除常见的不良反应外, 还有一定的心脏毒性^[45]; 由于细胞产品的生产流程繁琐和成本高昂, 使得过继性免疫细胞治疗的推广、普及和产业化受到严重制约; 如何让淋巴细胞更有效地浸润到肿瘤组织中从而达到肿瘤消退的目的等。这也是未来必须面对和需要妥善解决的问题。随着科学研究的进步和现代医疗技术的发展, 免疫治疗占据 TNBC 治疗领域的一席之地已为时不远。

[参 考 文 献]

- [1] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China. *Lancet Oncol*, 2014, 15: e279-89
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 115-32
- [3] Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *Breast*, 2010, 19: 312-21
- [4] Jin J, Zhang W, Ji W, et al. Predictive biomarkers for triple negative breast cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18: 369-78
- [5] Shu S, Lin CY, He HH, et al. Response and resistance to BET bromodomain inhibitors in triple-negative breast cancer. *Nature*, 2016, 529: 413-7
- [6] 张继博, 史业辉, 贾勇圣, 等. 三阴性乳腺癌治疗进展. *肿瘤*, 2017, 37: 789-90
- [7] 卢伸, 苏丹. 免疫检查点阻断用于肿瘤治疗的研究进展. *实用肿瘤杂志*, 2016, 31: 19-23
- [8] 任军, 黄红艳. 靶向免疫检查点的肿瘤免疫治疗现状与趋势. *中国肿瘤临床*, 2014, 41: 415-9
- [9] 赵晓辉, 春芳, 王忱, 等. 三阴性乳腺癌的临床病理学特征及预后分析. *中华乳腺病杂志*, 2009, 3: 590-9
- [10] 廖云梅, 阮志华. 肿瘤微环境在肿瘤免疫治疗中的研究进展. *免疫学杂志*, 2014, 30: 1104-7
- [11] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumor. *Nature*, 2000, 406: 747-52
- [12] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 8418-23
- [13] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*, 2007, 109: 25-32
- [14] Mayer IA, Abramson VG, Lehmann BD, et al. New strategies for triple-negative breast cancer--deciphering the heterogeneity. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 782-90
- [15] 江冠铭, 袁领勤, 张爱玲, 等. 贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗难治三阴性乳腺癌的初步临床观察. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19: 783-5
- [16] 潘战宇, 李彦昕, 姜战胜, 等. 贝伐珠单抗治疗三阴性乳腺癌相关进展. *中国肿瘤与临床*, 2015, 42: 716-8
- [17] Cimino-Mathews A, Foote JB, Emema LA. Immune targeting in breast cancer. *Oncology*, 2015, 29: 375-85
- [18] Beatty GL, Gladney WL. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 687-92
- [19] Facciabene A, Peng X, Hagemann IS, et al. Tumor hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and Treg cells. *Nature*, 2011, 475: 226-30
- [20] 杜娜雯, 白日兰, 崔久崑. 肿瘤免疫逃逸机制及治疗策略. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26: 454-9
- [21] 何亚运, 罗泊涛, 陆元志. 肿瘤微环境中免疫抑制性细胞和细胞因子在抗肿瘤免疫反应中的作用研究进展. *山东医药*, 2019, 56: 88-92
- [22] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 2013, 39: 1-10
- [23] Breakthrough of the year 2013. Notable developments. *Science*, 2013, 342: 1435-41
- [24] 袁静萍, 张修云, 赵丽娜, 等. 免疫检查点抑制剂在乳腺癌免疫治疗中的研究进展. *医学综述*, 2018, 19: 3787-9
- [25] 孙健健, 魏敏杰. 三阴性乳腺癌免疫治疗研究新进展. *现代肿瘤医学*, 2017, 25: 1145-6
- [26] 钱海利. 免疫检查点抑制剂: 肿瘤免疫治疗的机遇与挑战. *癌症进展*, 2017, 15: 1363-4
- [27] Chawla A, Philips AV, Alatrash G, et al. Immune checkpoints: a therapeutic target in triple negative breast cancer. *Oncoimmunology*, 2014, 3: e28325
- [28] Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*, 2010, 236: 219-42
- [29] Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2: 361-70
- [30] Loi S, Dushyanthen S, Beavis PA, et al. RAS/MAPK activation is associated with reduced tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: therapeutic cooperation between MEK and PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors. *Clin Cancer Res*, 2016, 22: 1499-509
- [31] Garcia-Tejido P, Cabal ML, Fernandez IP, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer: The future of immune targeting. *Clin Med Insights Oncol*, 2016, 10: 31-9
- [32] Katz H, Alsharedi M. Immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Med Oncol*, 2017, 35: 13
- [33] Cyprian FS, Akhtar S, Gatalica Z, et al. Targeted immunotherapy with a checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy: a new clinical paradigm in the

- treatment of triple-negative breast cancer. *Bosn J Basic Med Sci*, 2019, 19: 227-73
- [34] Carpten JD. Proceedings of the American Association for Cancer Research AACR Annual Meeting 2019[C]. Georgia World Congress Center Atlanta, Georgia. March 29-April 3
- [35] Carreno BM, Bennett F, Chau TA, et al. CTLA-4(CD152) can inhibit T cell activation by two different mechanisms depending on its level of cell surface expression. *J Immunol*, 2000, 165: 1352-6
- [36] Piechocki MP, Wu GS, Jones RF, et al. Induction of proapoptotic antibodies to triple-negative breast cancer by vaccination with TRAIL death receptor DR5 DNA. *Int J Cancer*, 2012, 131: 2562-72
- [37] Karn T, Puzstai L, Ruckhaberle E, et al. Melanoma antigen family A identified by the bimodality index defines a subset of triple negative breast cancers as candidates for immune response augmentation. *Eur J Cancer*. 2012, 48: 12-23
- [38] McArthur HL, Diab A, Page DB, et al. A pilot study of preoperative single-dose ipilimumab and/or xryoablation in women with early-stage breast cancer with comprehensive immune profiling. *Clin Cancer Res*. 2016, 22: 5729-37
- [39] Bourgeois-Daigneault MC, Roy DG, Aitken AS. et al. Neoadjuvant oncolytic virotherapy before surgery sensitizes negative breast cancer to immune checkpoint therapy. *Sci Transl Med*, 2018, 10: eaao1641
- [40] Song DG, Ye Q, Poussin M, et al. Effective adoptive immunotherapy of triple-negative breast cancer by folate receptor-alpha redirected CAR T cells is influenced by surface antigen expression level. *J Hematol Oncol*, 2016, 9: 56
- [41] Han Y, Xie W, Song DG, et al. Control of triple-negative breast cancer using *ex vivo* self-enriched, costimulated NKG2D CAR T cells. *J Hematol Oncol*, 2018, 11: 92
- [42] Harao M, Forget MA, Roszik J, et al. 4-1BB-enhanced expansion of CD8⁺ TIL from triple-negative breast cancer unveils mutation-specific CD8⁺ T cells. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5: 439-45
- [43] Kunert A, van Brakel M, van Steenberghe-Langeveld S, et al. MAGE-C2-specific TCRs combined with epigenetic drug-enhanced antigenicity yield robust and tumor-selective T cell responses. *J Immunol*, 2016, 197: 2541-52
- [44] Shah NN, Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16: 372-85.
- [45] Kimura H, Tounai Y, Nagato K, et al. A case of heart failure after treatment with anti-PD-1 antibody followed by adoptive transfer of cytokine-activated killer cells in a recurrent lung cancer patient. *J Thorac Oncol*, 2017, 12: e128-30